

Inosite

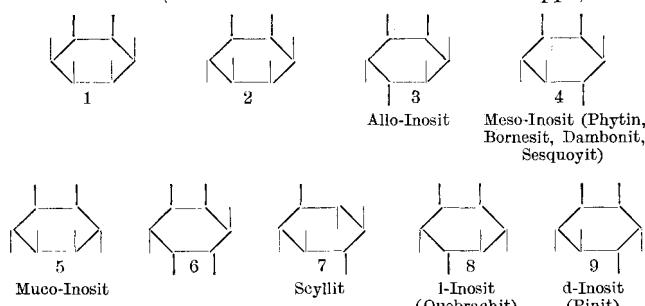
Von Dozent Dr. THEODOR PLOETZ,

Inst. f. d. Chemie des Holzes und der Polysaccharide, Heidelberg.

Die Hexaoxycyclohexane und ihre nächsten Verwandten sind von besonderem Interesse dadurch, daß sie Zwischenglieder eines von der Natur bei der Umwandlung von Kohlenhydraten in Aromaten beschrifteten Weges darstellen. Die außerordentliche Verbreitung einzelner Vertreter dieser Reihe, sowohl im Tier- als auch im Pflanzenreich, unterstreicht noch ihre Bedeutung.

Abgesehen von diesen Vorgängen in der lebenden Zelle beschränken sich die Beziehungen der Inosite zu den Hexosen allerdings auf die Summenformel $C_6H_{12}O_6$, die Wasserlöslichkeit und den süßen Geschmack. Reduktionsvermögen besitzen sie natürlich nicht. Dagegen liefern sie beim Erhitzen eigenartigerweise Furfurol¹⁾.

Zahl der Isomeren. Durch die Möglichkeit der Anordnung der OH-Gruppen auf den verschiedenen Seiten der Cyclohexan-Ringebene ergeben sich theoretisch 9 verschiedene isomere Inosite (ein Strich bedeutet eine OH-Gruppe):



Von diesen 9 Formeln zeichnen sich die beiden letzten durch das Fehlen einer Symmetriebeziehung aus. Diese beiden Inosite sind also optisch aktiv, u. zw. stehen sie zueinander im Verhältnis von Bild und Spiegelbild. Sie werden als d- bzw. l-Inosit bezeichnet. Von den 7 inaktiven Inositen wurden bis jetzt in der Natur nur zwei gefunden.

Vorkommen. Der d-Inosit findet sich in Form seines Monomethyläthers, Pinit, reichlich im Cambialsaft der Nadelhölzer. Das analoge Derivat des l-Inosits, der Quebrachit, wurde aus Quebrachorinde isoliert. Der racemische d,l-Inosit wurde in Mistelbeeren aufgefunden.

Der inaktive Meso-Inosit (in der Literatur häufig nur als Inosit bezeichnet) ist im Tier- und Pflanzenreich gleichermaßen verbreitet; in den Pflanzen findet er sich vor allem als Phytin²⁾, dem Ca-Mg-Salz der Phytinsäure³⁾, dem Hexaphosphorsäureester des Meso-Inosits. Daneben wurden aber verschiedene, weniger hoch phosphorylierte Inosit-Ester aufgefunden⁴⁾, deren Entstehung der Phosphatase Phytase⁵⁾ zugeschrieben ist.

Im Muskelfleisch wurde Meso-Inosit zuerst von Scherer aufgefunden⁶⁾. Er liegt darin sowohl frei als auch gebunden vor. Später erfolgte der Nachweis in zahlreichen anderen Geweben. Auch normaler Harn enthält Spuren Inosit, bei bestimmten Erkrankungen und bei übermäßiger Wasseraufzehr tritt er jedoch in größeren Mengen auf⁸⁾. Inositmonophosphorsäure wurde aus Bakterienphosphatiden isoliert, wo sie in ein Polysaccharid eingebaut ist⁹⁾. Auch aus Gehirn-kephalin-Fraktionen, die bis zu 8,5% Inosit enthielten, konnte dieser erst durch Hydrolyse in Freiheit gesetzt werden.

Auch der Meso-Inosit kommt in Form von Mono-(Bornesit) und Dimethyl-äthern (Dambonit, Sesquoyit) in verschiedenen Kautschukarten vor¹⁰⁾.

Wesentlich seltener als der Meso-Inosit findet sich der ebenfalls inaktive Scyllitol. Er wurde vor allem aus den Nieren von Rochen und Hai isoliert¹¹⁾, aber auch in Kokosmilch und Eicheln aufgefunden¹²⁾.

¹⁾ C. Neuberg, Biochem. Z. **9**, 551 [1908].

²⁾ M. Kobel u. C. Neuberg, Phytin im Handbuch Pflanzenanalyse von Klein 1932, 2/1, 570. — C. Wehmer, W. Thies u. M. Hadders, Systematische Verbreitung und Vorkommen von Phytin, ebenda S. 577.

³⁾ Th. Posternak, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. **169**, 139 [1919]; Helv. chim. Acta **4**, 150 [1921].

⁴⁾ E. Klenk u. R. Sakai, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **258**, 33 [1939].

⁵⁾ R. I. Anderson, J. biol. Chemistry **20**, 480, 485 [1915]; U. Suzuki, K. Yoshimura u. M. Takaiishi, C. **1907** II, 1637. — Liebigs Ann. Chem. **73**, 322 [1850].

⁶⁾ Bei der Korrektur gestrichen.

⁷⁾ E. Kütz, Zbl. med. Wiss. **1876**, 550.

⁸⁾ I. Cason u. R. I. Anderson, J. biol. Chemistry **128**, 527 [1938].

⁹⁾ Beilstein VI, 1196.

¹⁰⁾ G. Staebler u. F. Th. Frerichs, J. prakt. Chem. [1] **73**, 48 [1858].

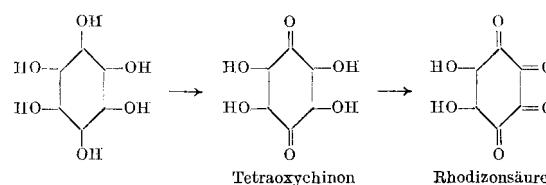
¹¹⁾ H. Müller, J. chem. Soc. [London] **101**, 2383 [1912].

Ein konfigurativ¹³⁾, vom Meso-Inosit sich ableitendes Pentaoxycyclohexan ist der in allen Teilen der Eiche aufgefunden Quercit¹⁴⁾. Ein weiterer Quercit aus den Blättern von Gymnema sylvestre Br.¹⁵⁾, ist zu ersterem diastereomer.

Ein natürliches Tetraoxycyclohexan ist schließlich der Betit aus Rübensaft¹⁶⁾, ein Tetraoxycyclohexen der Condurit aus Condurangorinde¹⁷⁾.

Ein Homologes der Inosite ist der um ein C reichere Mytilit aus dem Schließmuskel der Miesmuschel¹⁸⁾, der an Stelle eines H-Atoms eine CH_3 -Gruppe trägt, dessen Konfiguration aber noch nicht geklärt ist.

Die **Konstitution** der Inosite als Hexaoxycyclohexane ergibt sich aus ihrer Summenformel sowie aus den Produkten der Oxydation mit HNO_3 ¹⁹⁾, in denen Tetraoxychinon und Rhodizonsäure nachgewiesen wurden.

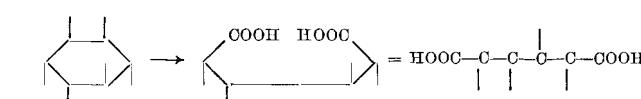


Auf der Bildung dieses Phenol-Gemisches, das tiefrote Ca-Salze liefert, beruht auch der klassische Inosit-Nachweis nach Scherer²⁰⁾:

Man verdampft eine Probe mit HNO_3 auf einem Platinblech bis fast zur Trockne, gibt NH_3 und $CaCl_2$ -Lösung dazu und läßt wieder verdunsten. Es entsteht ein roter Fleck.

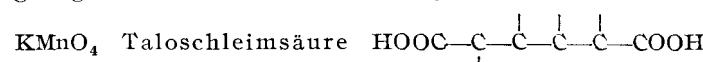
Methoden zur präparativen Darstellung von Rhodizonsäure und Tetraoxychinon (die als Indikatoren bei der Sulfat-Titration dienen) aus dem Oxydationsgemisch wurden von amerikanischer Seite ausgearbeitet²¹⁾. Als primäres Oxydationsprodukt wird dabei ein einheitliches Triketotrioxycyclohexan angenommen.

Die Ermittlung der **Konfiguration** war am einfachsten bei den beiden optisch aktiven Inositen, da hier nur 2 Formeln zur Auswahl stehen. Durch oxidative Aufspaltung des l-Inosit-Ringes zur d-Zuckersäure gelang Posternak schon 1936 der Konfigurationsbeweis²²⁾.



1-Inosit besitzt also Formel 8, d-Inosit somit Formel 9.

Schwieriger jedoch gestaltete sich der Konfigurationsbeweis für den wichtigsten Vertreter der Reihe, den inaktiven Meso-Inosit. Von den sieben zur Diskussion stehenden Formeln konnte Posternak 1935²³⁾ vier ausschalten, als es ihm gelang, unter den Produkten der Oxydation mit alkalischem



nachzuweisen. Damit scheiden die Formeln 1, 5 und 7 aus. Die Isolierung eines optisch inaktiven Meso-Inosit-monophosphorsäureesters durch enzymatische Hydrolyse des natürlichen Hexaphosphorsäureesters Phytinsäure ist außerdem unvereinbar mit Formel 3. Für Meso-Inosit kamen daher nur noch die Formeln 2, 4 und 6 in Frage. Die Auswahl unter diesen dreien gelang jedoch erst 1942 Dangshat²⁴⁾, die durch einen Kunstgriff (mehrständiges Erwärmen in Aceton mit 10% Chlorzink und 10% Eisessig) die Überführung des Mesoinosits in die Formel 2 erlaubt.

¹³⁾ Th. Posternak, Helv. chim. Acta **15**, 948 [1932].

¹⁴⁾ Bracannot, Ann. Chim. [3] **27**, 392 [1850].

¹⁵⁾ B. Power u. F. Tutin, J. chem. Soc. [London] **85**, 624 [1904].

¹⁶⁾ E. O. v. Lipmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1162 [1901].

¹⁷⁾ K. Kubler, Arch. Pharmaz. **246**, 623, 645 [1908].

¹⁸⁾ B. C. P. Jansen, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **85**, 231 [1913]; D. Ackermann, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1938 [1921]; R. I. Daniel u. W. Doran, Biochemie. J. **20**, 676 [1926].

¹⁹⁾ L. Maguerne, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. **104**, 297 [1887]; Ann. Chimie [6] **12**, 112 [1887].

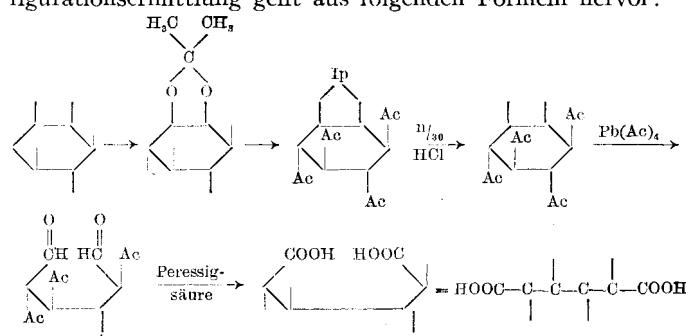
²⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. **81**, 375 [1872].

²¹⁾ F. A. Hoglan u. E. Bartol, J. Amer. chem. Soc. **62**, 2397 [1940].

²²⁾ Helv. chim. Acta **19**, 1007 [1936]; s. a. **12**, 1165 [1929]; **18**, 1284 [1935].

²³⁾ Naturwiss. **30**, 146 [1942].

Inosits in ein Aceton-Derivat erreichte. Der Weg der Konfigurationsermittlung geht aus folgenden Formeln hervor:



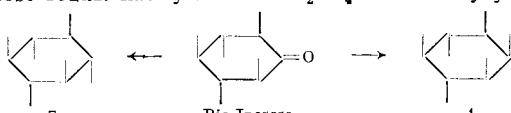
Die entstehende Idozuckersäure wurde zwar nicht kristallisiert erhalten; es kristallisierten jedoch Derivate, die mit synthetischen Vergleichspräparaten identisch waren. Da von den Formeln 2, 4 und 6 nur die Formel 4 die Bildung von Idozuckersäure zuläßt, ist diese als die Formel des Meso-Inosits sichergestellt.

Kurze Zeit später veröffentlichte Posternak²⁴⁾ gleichlautende Ergebnisse, die aber auf anderem Wege, nämlich über eine **Inosose**, gewonnen waren. Die erste Inosose erhielt Posternak 1936²⁵⁾ bei der Oxydation von Meso-Inositol mit heißer, konz. HNO_3 in einer Ausbeute von 16—20%. Das kristallisierte Material, das sich unter den Bedingungen der Willstätter-Schudel-Bestimmung wie eine Aldose verhält, liefert ein Semicarbazin, Phenylhydrazone, Peutaacetat und -benzoat, jedoch kein Osazon. Gegenüber Fehlingscher Lösung und ammoniakalischer Silber-Lösung zeichnet sich die Inosose durch besonders starkes Reduktionsvermögen aus. Ähnlich den Ketopentosen reduziert sie diese Lösungen schon in der Kälte (für die Ketopentosen kann man daraus, in Analogie zur Inosose, auf das Fehlen eines Aldol-Ringes schließen). Die Konstitution der Inosose folgt aus der Summenformel $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6$. Es ist also eine Keto-Gruppe an die Stelle einer sekundären Alkohol-Gruppe getreten.

Von anderen Oxydationsmitteln liefert nur NaOBr bei Einwirkung auf Meso-Inositol ein reduzierendes Gemisch, aus dem in diesem Falle ein kristallisiertes Osazon isoliert werden konnte.

In besonders hoher Ausbeute (90%) erhielten Kluyver u. Boezaardt 1939 eine Inosose auf biologischem Wege, nämlich durch Oxydation von Meso-Inositol mit *Acetobacter suboxydans*²⁶⁾. Daß diese Inosose nicht, wie ihre Entdecker glaubten, mit der auf chemischem Wege gewonnenen identisch ist, konnte Posternak 1941 durch Vergleich der Pentaacetate und -benzoate zeigen²⁷⁾. Während nämlich die HNO_3 -Inosose ein Pentaacetat vom F. 106—108° liefert, erhält man aus der Bio-Inosose je nach den Herstellungsbedingungen zwei ineinander überführbare Pentaacetate mit den F. 147° und 211°, für deren Isomerie Posternak nebenstehende Formulierungen vorschlägt. Der Konfigurationsbeweis der Kluyverschen Inosose gelang Posternak durch oxydative Abbau mit sodaalkalischem KMnO_4 . Er erhielt dabei in 10—15% Ausbeute eine Tetraoxadipinsäure, die er zunächst (1941) für Zuckersäure hielt²⁸⁾, 1942 aber als Idozuckersäure erkannte²⁹⁾. Für die Kluyversche Inosose ist damit (da sie ja nur aus den Formeln 2, 4 oder 6 hervorgehen kann), die Konfiguration festgelegt. Zugleich bedeutet dies aber auch eine Ermittlung der Konfiguration des Meso-Inosits und des Scyllits, in welche die Inosose durch Reduktion übergeführt werden kann:

Bio-Inosose reduz. mit Na -Amalgam \rightarrow Meso-Inositol + Scyllit.
Bio-Inosose reduz. katalytisch \rightarrow Meso-Inositol + Spur Scyllit.
Bio-Inosose reduz. katalyt. in verd. H_2SO_4 \rightarrow Pentaoxycyclohexan.



Die konfigurativ festgelegte Inosose kann bei der Reduktion nur die Inosite 4 und 7 liefern. Formel 7 war schon früher für Meso-Inositol ausgeschieden, so daß diesem nur Formel 4, dem Scyllit damit Formel 7 zukommt.

Acetobacter suboxydans oxydiert also Meso-Inositol an der mittleren von drei cis-ständigen OH-Gruppen.

²⁴⁾ Helv. chim. Acta **25**, 746 [1942].

²⁵⁾ Ebenda **19**, 1338 [1936].

²⁶⁾ Recueil Trav. Chim. Pays-Bas **58**, 956 [1939].

²⁷⁾ Helv. chim. Acta **24**, 1045 [1941].

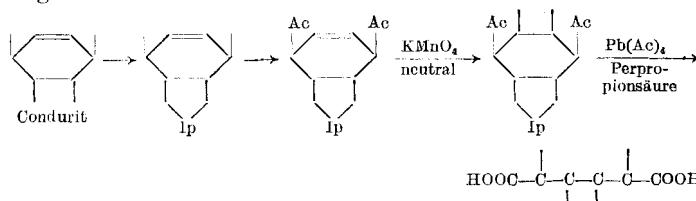
²⁸⁾ Arch. Sci. physiques natur. [5] **23**, 146 [1941].

²⁹⁾ Helv. chim. Acta **25**, 746 [1942].

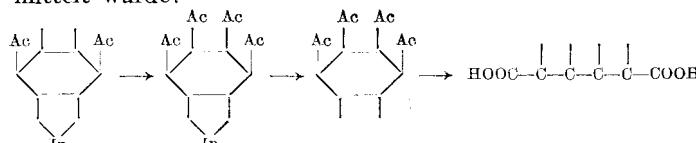
Die Konfiguration der HNO_3 -Inosose ist noch nicht aufgeklärt. Bei ihrer Reduktion entstehen je nach den Bedingungen Gemische von Meso-Inositol und einem noch unbekannten Epi-Inositol.

Posternak schlägt vor, die Inososen nach ihren Reduktionsprodukten zu benennen. Die Bio-Inosose ist demnach als Scyllo-Meso-Inosose, die HNO_3 -Inosose als Epi-Meso-Inosose zu bezeichnen.

Neben den natürlichen Inositen, deren Konfiguration somit erkannt ist, treten noch zwei **synthetische Inosite** mit festgelegter Konfiguration, der Allo- und der Muco-Inositol. Diese wurden 1939 von Dangschat u. Fischer³⁰⁾ bei der Konfigurationsaufklärung eines natürlichen Tetraoxycyclohexens, des Condurits erhalten. Der Gang dieser Untersuchung ist aus folgenden Formeln ersichtlich:

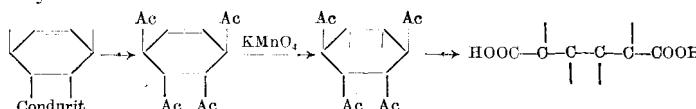


Das Produkt der KMnO_4 -Oxydation ist hier ein Hexaoxy-cyclohexan, also ein Inositol, dessen Konfiguration wie folgt ermittelt wurde:



Nach dem Produkt seiner oxydativen Aufspaltung, der Allo-Schleimsäure, wurde dieser Inositol als Allo-Inositol bezeichnet (Formel 3).

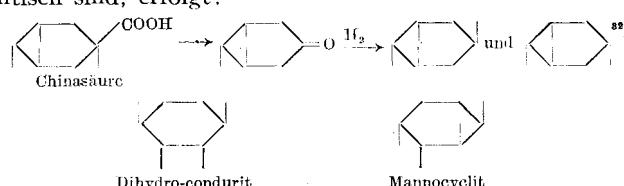
Ein anderer Inositol entstand, wenn nicht das Aceton-Derivat, sondern der Condurit selbst acetyliert und dann oxydiert wurde:



Auch dieser Inositol wurde nach seinem Oxydationsprodukt (Acidum mucicum) als Muco-Inositol bezeichnet (Formel 5).

Unbekannt ist noch die Konfiguration von zwei weiteren Inositen, dem Iso- und dem Pseudo-Inositol, deren Hexaacetate beim Behandeln des Meso-Inositol-hexaacetats mit HCl in Eisessig erhalten wurden³¹⁾.

Der Dihydrocondurit ist nicht identisch mit dem aus Rüben isolierten Tetraoxycyclohexan, dem Betit. Dessen Konfiguration ist noch nicht bekannt. Eine Einschränkung der bestehenden Isomeriemöglichkeiten ist aber durch eine Anzahl synthetischer Isomerer, die alle nicht mit Betit identisch sind, erfolgt:



Im Mannocyclit liegt der einzige, bisher durch Ringschluß aus der Zuckerrreihe hervorgegangene Cyclit vor. Er wurde 1932 von Michee³²⁾ aus 1,6-Dichlor-dimethylenmannit erhalten.

Wie schon eingangs erwähnt, verdienen die Inosite erlöhtes Interesse durch die **Übergangstellung zwischen Zuckern und Aromaten**, die ihnen zukommt. Die direkte Umwandlung eines Kohlenhydrats in Phenol ist erst vor kurzem Schorin gelungen³³⁾, der durch 18-tägige Behandlung von Trimethylenävoglucosan mit Na in flüssigem NH_3 in 24% Ausbeute Phenol erhielt. Über die Zwischenstufen dieser Reaktion ist noch nichts bekannt.

Der Übergang von den Inositen zu Aromaten im Reagensglas ist dagegen schon lange bekannt. Unter robusten Bedingungen, nämlich durch Behandeln von Meso-Inositol mit HJ in der Hitze, erhielt schon Maquenne 2,4,6-Trijod-phenol,

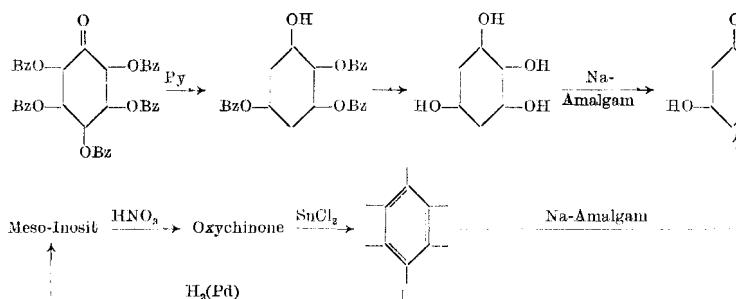
²⁸⁾ Naturwiss. **27**, 756 [1939]. ³¹⁾ H. Müller, J. chem. Soc. [London] **101**, 2399 [1912].

²⁹⁾ H. O. L. Fischer u. G. Dangschat, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1009 [1932]; Dangschat u. Fischer, I. c.

³⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. **486**, 77 [1982].

³¹⁾ P. Schorin u. N. N. Makarova-Semtjanskaja, C. **1940** I, 3659.

Phenol und eine Spur Benzol. Die Inososen gehen dagegen, wie *Posternak*³⁵⁾ fand, schon unter besonders milde Bedingungen in Phenole über. Die Pentaaetyl-Derivate sowohl der HNO_3 als auch der Bio-Inosose liefern nämlich mit schwachen Basen oder Natriumacetat (z. B. unter den Bedingungen der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin oder Natriumacetat; zur erfolgreichen Acetylierung der Inososen wird daher ZnCl_2 oder H_2SO_4 als Katalysator verwendet) in glatter Reaktion 1,2,3,5-Tetraoxy-benzol, das mit Natriumamalgam in Phloroglucin übergeht. Zu diesem Phenol gelangt man auch, wenn man das bei der Oxydation von Meso-Inositol mit HNO_3 erhaltene Oxychinon-Gemisch mit SnCl_2 zu Hexaoxybenzol reduziert und dies mit Natriumamalgam behandelt. Umgekehrt gelang es *Wieland* u. *Wishart* schon 1914 durch katalytische Hydrierung von Hexaoxybenzol in mehr als 50% Ausbeute Meso-Inositol zu erhalten³⁶⁾.



Die große Leichtigkeit, mit der sich diese Übergänge im Reagensglas vollziehen, und die große Verbreitung, die sowohl der Inositol als auch die entsprechend substituierten Phenole in der Natur finden, legen den Gedanken nahe, daß auch in der Natur ein ähnlicher Zusammenhang zwischen diesen Körperrklassen besteht.

Die Ergebnisse zahlreicher, *in vivo* durchgeföhrter Versuche geben dieser Theorie eine feste Stütze.

Der erste Schritt: Zucker → Inositol, konnte von *Needham* verwirklicht werden³⁷⁾, der zeigte, daß in einer Hühnerei eingespritzte Glucose beim Bebrütungsvorgang in Meso-Inositol übergeführt wird. Umgekehrt wird verfütterter Inositol durch Phlorrhizin künstlich diabetisch gemachten Hund als Glucose wieder ausgeschieden³⁸⁾. Der zweite Schritt: Inositol → Inosose wurde, wie schon erwähnt, von Acetobakter suboxydans geleistet. Dieselben Autoren teilen gleichzeitig mit, daß sie

³⁵⁾ Helv. chim. Acta **19**, 1335 [1936]. ³⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 2082 [1914].

³⁷⁾ Biochem. J. **18**, 1371 [1924].

³⁸⁾ I. Greenwald u. M. L. Weiß, J. biol. Chemistry **31**, 1 [1917].

das durch *Pseudomonas Beijerinckii* Hof auf gesalzenen Bohnen erzeugte rote Pigment als Ca-Salz des Tetraoxychions identifizieren konnten und daß sie den Meso-Inositol der Bohnen als Quelle dieses Phenols ermittelten. Damit ist also auch der Schritt Inositol → Phenol verwirklicht. Vom Querzit (s. o.) aus gelang dieser Schritt übrigens schon *Beijerinck* 1911, der durch Einwirkung von *Pseudomonas aromaticus* auf diesen Cyclit Pyrogallol erhielt³⁹⁾.

Andererseits zeigt der Meso-Inositol im biologischen Verhalten häufig große Ähnlichkeit mit den Kohlenhydraten. So fand schon *Scheerer*⁴⁰⁾ bei der Einwirkung von Fäulnisbakterien Buttersäure und Milchsäure als Stoffwechselprodukte. *Griesbach* u. *Oppenheimer*⁴¹⁾ erhielten mit roten Blutkörperchen d-Milchsäure. Auch *Bac. lact.* aerogenes verwandelt ihn in Milchsäure neben Bernsteinsäure und Acetaldehyd⁴²⁾. Im Kaninchenorganismus entsteht d,l-Milchsäure aus Meso-Inositol⁴³⁾.

Daß den Inositen, vor allem dem Meso-Inositol, neben seiner Rolle als vermutliches Zwischenprodukt der Kohlenhydrat-Phenol-Umwandlung noch weitere Aufgaben im biologischen Geschehen zufallen, wird angenommen. Das Phytin gilt in der Pflanzenwelt als Phosphor-Depot-Stoff. Im Tierkörper kommt den dort aufgefundenen Inositol-phosphorsäureestern sicher keine derartige Bedeutung zu. Die Vergesellschaftung mit Phosphorsäure kann hier eher als weiteres Argument für die Verknüpfung des Inosits mit dem Kohlenhydrat-Stoffwechsel gewertet werden. Hierfür spricht auch die Auffindung von Inositol als Baustein von Polysacchariden in Tuberkelbazillen.

Für Kulturhefen ist Meso-Inositol bekanntlich ein Co-Wuchsstoff (Bios I)⁴⁴⁾, der die Wuchsstoffwirkung von Biotin beeinflußt. Durch neuere Befunde von *Williams* wird aber die Allgemeingültigkeit dieser Aussage wesentlich eingeschränkt⁴⁵⁾. Bei Mäusen vermutet *Woolley*⁴⁶⁾ einen Zusammenhang zwischen Inositol und Alopecia. Er zeigte, daß diese Tiere bei einer Rohrzucker und Pantothensäure enthaltenden Diät zur Inositsynthese befähigt sind, daß jedoch bei fehlender Pantothensäure Inositol-Mangel eintritt, selbst wenn Inositol verfüttert wird. Auch werden durch Inositol Cholesterin-Anhäufung und Verfettung der Leber vermieden⁴⁷⁾. *Eingeg. 30. Juli 1943. [A. 26.]*

³⁹⁾ C. 1911 I, 1232.

⁴⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. **73**, 327 [1850]; *Hilger*, ebenda **160**, 335 [1871]; *H. Vohl*, Ber. dtsh. chem. Ges. **9**, 984 [1876]. ⁴¹⁾ Biochem. Z. **55**, 329 [1913].

⁴²⁾ J. A. Hewitt u. D. B. Staeben, Biochem. J. **15**, 665 [1921]; *H. Kumagawa*, Biochem. Z. **131**, 157 [1922]. ⁴³⁾ P. Mayer, ebenda **9**, 533 [1908].

⁴⁴⁾ F. Kögl u. W. v. Hasselt, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **242**, 74 [1936].

⁴⁵⁾ R. J. Williams, R. E. Eakin u. E. S. Snell, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1204 [1940].

⁴⁶⁾ J. exp. Medicine **75**, 277 [1942]; vgl. a. diese Ztschr. **54**, 310 [1941].

⁴⁷⁾ G. Gavin u. E. W. McHenry, J. biol. Chemistry **139**, 485 [1941].

Zur Rationalisierung chemischer Verfahren

I. Herstellung von Phenylhydrazin

Von Prof. Dr. H. Brintzinger, Dr. K. Pfannstiel u. Dr. J. Janecke, Institut für techn. Chemie der Universität Jena

Im folgenden soll am Beispiel der Synthese von Phenylhydrazin, das aber auch für andere Arylhydrazine Geltung hat, gezeigt werden, daß u. U. selbst im Falle eines schon Jahrzehntelang ausgetüfteten und traditionell gewordenen Verfahrens eine wesentliche Verbesserung des Chemikalienhaushalts möglich ist.

Phenylhydrazin wird, wie die meisten anderen Arylhydrazine, im Laboratorium sowie technisch nach *E. Fischer*¹⁾ hergestellt, indem man auf diazotiertes Anilin eine sorgfältig eingestellte Lösung von Natriumsulfit²⁾ einwirken läßt, hierauf etwas Eisessig und Zinkstaub und dann starke Salzsäure zufügt, wodurch aus dem über Zwischenprodukte entstandenen gelösten phenylhydrazinsulfonsauren Natrium die Sulfogruppe abgespalten, das Natrium gebunden und so das Phenylhydrazoniumchlorid erhalten wird, aus dem mit Hilfe von Natronlauge das freie Phenylhydrazin gewonnen werden kann.

Neben wenig Eisessig und Zinkstaub werden also beträchtliche Mengen Natriumsulfit und konz. Salzsäure benötigt, und ferner nicht nur Schwefelkohlenstoff, sondern auch Natriumhydroxyd, da ja Natriumsulfit aus diesen beiden Chemikalien hergestellt wird.

¹⁾ E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **190**, 78 [1877]; siehe auch N. Putochin, Chem. Ztbl. **1927**, II, 50; V. Meyer u. M. T. Lecco, Ber. dtsh. chem. Ges. **16**, 2976 [1883]; A. Reyhler, ebenda **20**, 2463 [1887].

²⁾ Das Gelingen des Präparates hängt von der richtigen Einstellung der Sulfit-Lösung ab. "Gattermann-Wieland: Die Praxis des organischen Chemikers, 27. Aufl. S. 295 (Berlin 1940).

Durch eingehende Untersuchungen über die Reduktion von Diazonium-Salzen haben wir nun gefunden, daß diese Verbindungen auch allein durch schweflige Säure und etwas konz. Salzsäure bei Einhaltung geeigneter Versuchsbedingungen in die entsprechenden Arylhydrazinchlorhydrate übergeführt werden können³⁾.

Nach dem neuen, von uns entwickelten Verfahren werden also nicht nur Zinkstaub und Eisessig, sondern auch die gesamte für die Herstellung des bisher als unumgänglich notwendig angesehenen Natriumsulfits einzusetzende Menge Natriumhydroxyd und darüber hinaus noch ein beträchtlicher Teil der seither benötigten Salzsäure-Menge eingespart. Vermeidung des Verbrauchs an Natriumhydroxyd und Salzsäure bedeutet aber zugleich Ersparnis an elektrischer Energie.

Die Ausbeute an Arylhydrazin, z. B. an Phenylhydrazin, ist dabei keineswegs geringer als nach der Methode von *E. Fischer*, sondern übersteigt z. B. die im Gattermann-Wieland angegebene Ausbeute um durchschnittlich 10—20%.

Der Chemikalienhaushalt der Phenylhydrazin- bzw. allgemein der Arylhydrazin-Synthese wird also durch das neue Verfahren ganz wesentlich verbessert und offensichtlich auf den günstigsten Stand gebracht. Als Ausführungsbeispiel

³⁾ D. R. P. a.